

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-078271

(43)Date of publication of application : 30.03.1993

(51)Int.Cl.

C07C 43/174  
C07C 41/22  
C07C 43/225  
C07C 67/307  
C07C 69/92  
C07C319/14  
C07C323/12  
// A61K 31/095

(21)Application number : 03-268281

(71)Applicant : SAGAMI CHEM RES CENTER

(22)Date of filing : 19.09.1991

(72)Inventor : HIYAMA TAMEJIROU  
KUROBOSHI MANABU  
WAKAKURI SHINOBU

## (54) DIFLUORO COMPOUND AND PRODUCTION RELATED TO THE SAME

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a new compound, capable of exhibiting antitumor activity and useful for synthesizing medicines, agricultural chemicals and functional materials, etc.

**CONSTITUTION:** A compound, e.g. difluoro(methylthio)methyl 4-propylphenyl ether expressed by the formula  $R1OCF_2SR_2$  ( $R_1$  and  $R_2$  are aryl or alkyl. This compound is obtained by reacting a fluoride ion source with a dithiocarbonic acid ester expressed by the formula  $R1OC(S)SR_2$  in the presence of a halonium ion generator (e.g. N-bromosuccinimide). Tetrabutylammonium dihydrogentrifluoride is exemplified as the fluoride ion source and O-(4-propylphenyl) S-methyl dithiocarbonate is exemplified as the dithiocarbonic acid ester. The above-mentioned dithiocarbonic acid ester and a difuloro compound are made to react with the fluoride ion source in the presence of 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin to afford a trifluoro compound.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 09.09.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than dismissal the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application] 28.05.2002

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-78271

(43)公開日 平成5年(1993)3月30日

(51)IntCl <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 43/174		8619-4H		
41/22				
43/225	C	8619-4H		
67/307				
69/92		9279-4H		

審査請求 未請求 請求項の数4(全11頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-268281

(22)出願日 平成3年(1991)9月19日

(71)出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所

東京都千代田区丸の内1丁目11番1号

(72)発明者 松山 為次郎

神奈川県相模原市上鶴間4-29-3

(72)発明者 黒星 学

神奈川県相模原市西大沼4-4-1

(72)発明者 若果 忍

神奈川県相模原市鶴巻665-3

(54)【発明の名称】 ジフルオロ化合物及びそれに関連する製造法

(57)【要約】

【構成】 抗腫瘍活性を示し、また、医農薬や機能性材料等の合成に有用な一般式 $R^1OCF_2SR^2$  (式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は置換もしくは未置換アリール基または置換もしくは未置換の直鎖あるいは分枝状アルキル基を表す。)で表されるジフルオロ化合物、及び、フッ化物イオン源を、ハロニウムイオン発生剤存在下、一般式 $R^1OC(S)SR^2$  (式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記の意味を表す。)で表されるジチオ炭酸エステルと反応させることによって前記ジフルオロ化合物を製造する方法、及び、前記ジチオ炭酸エステル及びジフルオロ化合物を1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン存在下フッ化物イオン源と反応させることにより、一般式 $R^1OCF_2$  (式中、 $R^1$ は前記の意味を表す。)で表されるトリフルオロ化合物を製造する方法。

【効果】 用途の広いジフルオロ化合物及びトリフルオロ化合物を、短行程で収率良く穏和な条件で製造できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

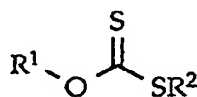
-【化1】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ独立に置換もしくは未置換アリール基または置換もしくは未置換の直鎖もしくは分枝状アルキル基を表す。)で表されるジフルオロ化合物。

【請求項2】弱いハロニウム発生剤の存在下、フッ化物イオン源と下記一般式

【化2】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ独立に置換もしくは未置換アリール基または置換もしくは未置換の直鎖もしくは分枝状アルキル基を表す。)で表されるジチオ炭酸エステルとを反応させることを特徴とする、下記一般式

【化3】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記の意味を表す。)で表されるジフルオロ化合物の製造法。

【請求項3】強いハロニウム発生剤の存在下、フッ化物イオン源と下記一般式

【化4】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ独立に置換もしくは未置換アリール基または置換もしくは未置換の直鎖もしくは分枝状アルキル基を表す。)で表されるジフルオロ化合物とを反応させることを特徴とする、下記一般式

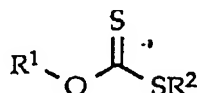
【化5】



(式中、 $R^1$ は前記の意味を表す。)で表されるトリフルオロ化合物の製造法。

【請求項4】強いハロニウム発生剤の存在下、フッ化物イオン源と下記一般式

【化6】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ独立に置換もしくは未置換アリール基または置換もしくは未置換の直鎖もしくは分枝状アルキル基を表す。)で表されるジチオ炭酸エステルとを反応させることを特徴とする、下記一般式

【化7】



(式中、 $R^1$ は前記の意味を表す。)で表されるトリフルオロ化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】有機化合物にフッ素をいくつか導入すると、特異な生理活性や材料物性が発現することがよく知られている(“フッ素化合物の合成と機能”、石川延男監修、CMC)。たとえばトリフルオロメチルエーテルはメチルエーテルに比べて脂溶性が著しく増大するので、医薬や農薬の高活性化に有効である(“90年代のフッ素系生理活性物質-開発と応用-”、石川延男監修、CMC)。また、アリールトリフルオロメチルエーテルは、液晶、特にネマチック液晶材料として有用である(機能材料、1991年2月号5ページ)。また、ジフルオロメチレン基は近傍のカルボニル基を賦活したり、加水分解酵素阻害効果を高める(“Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry”, J. T. Welch 編、ACS)。このように、ジフルオロメチレン基などのC-F結合を持つ化合物は医薬農薬などに有用である。また、ジフルオロ(置換チオ)メチルエーテルはそのメチルチオ基を利用して他の官能基に変換することが可能である。たとえば、トリフルオロメチルエーテルに容易に変換できるので、その合成中間体として用いることができる(実施例)。また、ジフルオロ(置換チオ)メチルエーテル自身、抗腫瘍活性を示すので、制ガン剤としての用途が期待できる(試験例参照)。

【0002】

【従来技術】トリフルオロ化合物の合成法としては、(1)トリクロロメチルエーテルをフッ化アンチモン(III)-塩化アンチモン(V)でフッ素化する方法(J. Gen. Chem. USSR, 28, 2539 (1958).)、(2)フルオロギ酸エステルを四フッ化イオウで処理する方法(J. Org. Chem., 29, 1 (1964).)、(3)フェノールに四塩化炭素とフッ化水素とを反応させる方法(J. Org. Chem., 44, 2907 (1979).)が知られている。しかし、これらはいずれも高温の反応条件を必要とし、また、腐食性の強い反応剤を用いるため、“Hastelloy”のような特殊な材質の反応容器等を使用しなければならない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らはアルコール類やフェノール類から対応するトリフルオロメチルエーテルに簡便に変換できる方法を鋭意検討した結果、アルコール類やフェノール類から容易に得られるジチオ炭

酸エステルとフッ化物イオン源とを、強いハロニウム発生剤存在下に反応させると、トリフルオロ化合物が効率よく製造できることを見つけた。また、この製造中間体として、ジフルオロ化合物が存在すること、これがトリフルオロメチルエーテルの有用前駆体であることを明らかにした。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式（I）

【0005】

【化8】



【0006】（式中 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ独立に置換もしくは未置換アリール基または置換もしくは未置換の直鎖あるいは分枝状アルキル基を表す。）で表されるジフルオロ化合物、一般式（II）

【0007】

【化9】



【0008】（式中 $R^1$ 、 $R^2$ は上記の意味を表す。）で表されるジチオ炭酸エステルとフッ化物イオン源とを弱いハロニウム発生剤の存在下反応させることにより、上記一般式（I）で表されるジフルオロ化合物を製造する方法、上記一般式（I）で表されるジフルオロ化合物をフッ化物イオン源と強いハロニウム発生剤の存在下反応させることによって、一般式（III）

【0009】

【化10】



【0010】（式中 $R^1$ は置換もしくは未置換アリール基または置換もしくは未置換の直鎖あるいは分枝状アルキル基を表す。）で表されるトリフルオロ化合物を製造する方法、及び、上記一般式（II）で表されるジチオ炭酸エステルをフッ化物イオン源と強いハロニウム発生剤の存在下反応させることによる、上記一般式（III）で表されるトリフルオロ化合物の製造法である。

【0011】前記一般式（II）で表されるジチオ炭酸エステルは（1）アルコールあるいはフェノールを塩基共存下二硫化炭素と反応させ、さらにハロゲン化アルキルなどの求電子剤で処理する方法、（2）チオ炭酸エステルをイオウ化剤で処理する方法、（3）アルコールあるいはフェノールを塩化ジチオ炭酸エステルで処理する方法、（4）アルコールあるいはフェノールをチオ炭酸二塩化物で処理し、さらにメルカプタンで処理する方法など、よく知られた方法によって容易に合成できる（Methoden der Organischen Chemie, Vol. 9.）。

【0012】前記一般式（I）、（II）、及び（III）において、 $R^1$ 及び $R^2$ の置換もしくは未置換のアリール基としては置換または未置換のフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アンスリル基、2-アンスリル基、9-アンスリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基、4-ビリジル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビリミジル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基、などをあげることができる。芳香環上の置換基としては、炭素数1から20までの直鎖あるいは分枝状アルキル基、フェニル基、ビフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アンスリル基、2-アンスリル基、9-アンスリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基、4-ビリジル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビリミジル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基などのようなアリール基、ビニル基、プロベニル基、ブテニル基のようなアルケニル基、メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基のようなアルコキシル基、アセトキシル基、ブトキシル基のようなアシルオキシル基、メトキシメチルオキシ基、メトキシエトキシメチルオキシ基のようなアルコキシメチルオキシル基、フェニルオキシル基、ナフトキシル基のようなアリールオキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、ハロゲン、スルホニル基、1-オキサエチル基、1-オキサプロピル基、2-オキサプロピル基、1-オキサブチル基、2-オキサブチル基、3-オキサブチル基、1-オキサヘプチル基などのようなカルボニル基を鎖中に含むアルキル基、ニトロ基、シアノ基などをあげることができ、また、これらの、芳香環に置換する置換基上にはさらにアルキル基、アリール基、アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシル基、ハロゲン、スルホニル基などが置換していてもよい。

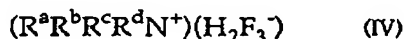
【0013】 $R^1$ 、及び $R^2$ の置換もしくは未置換のアルキル基としては炭素数1から20までの直鎖あるいは分枝状アルキル基を用いることができる。このアルキル基上にはフェニル基、ビフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アンスリル基、2-アンスリル基、9-アンスリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基、4-ビリジル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビリミジル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、

ル基、7-キノリル基、8-キノリル基などのようなアリール基、ビニル基、プロベニル基、ブテニル基のようなアルケニル基、メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基のようなアルコキシ基、アセトキシ基、ブトキシ基のようなアシロキシ基、メトキシメチルオキシ基、メトキシエトキシメチルオキシ基のようなアルコキシメチルオキシ基、フェニルオキシ基、ナフトキシ基のようなアリールオキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、ハロゲン、スルホニル基、1-オキサエチル基、1-オキサプロピル基、2-オキサプロピル基、1-オキサブチル基、2-オキサブチル基、3-オキサブチル基、1-オキサヘプチル基などのようなカルボニル基を鎖中に含むアルキル基、ニトロ基、シアノ基などが置換することができる。また、これらの、アルキル基に置換する置換基上にはさらに、アルキル基、アリール基、アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ基、ハロゲン、スルホニル基が置換してもよい。

【0014】本発明における前記一般式(I)で表されるジフルオロ化合物の製造において用いることのできるフッ化物イオン源としては、フッ化水素、フッ化水素とビリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのようなアミンとの錯体、一般式(IV)

【0015】

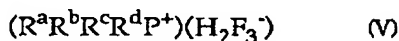
【化11】



【0016】で表される二水素三フッ化四級アンモニウム、一般式(V)

【0017】

【化12】



【0018】で表される二水素三フッ化ホスホニウムなどがあげられる。上記一般式(IV)で表される二水素三フッ化四級アンモニウムとしてはたとえば、二水素三フッ化テトラメチルアンモニウム、二水素三フッ化テトラエチルアンモニウム、二水素三フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub>)、二水素三フッ化ベンジルトリメチルアンモニウム、二水素三フッ化ベンジルトリエチルアンモニウム、二水素三フッ化セチルトリメチルアンモニウムをあげることができる。これらは50%フッ酸、フッ化カリウム及びフッ化四級アンモニウムから容易に合成できる(Bull. Soc. Chim. Fr., 910 (1986))。上記一般式

(V)で表される二水素三フッ化四級ホスホニウムとしてはたとえば、二水素三フッ化テトラメチルホスホニウム、二水素三フッ化テトラエチルホスホニウム、二水素

三フッ化テトラブチルホスホニウム、二水素三フッ化ベンジルトリメチルホスホニウム、二水素三フッ化ベンジルトリエチルホスホニウム、二水素三フッ化セチルトリメチルホスホニウムをあげることができる。これらは47%フッ酸と水酸化四級ホスホニウムから容易に合成できる(第15回フッ素化学討論会講演要旨集p136,

O-50)。使用量はフッ素の量として3モルないし大過剰量の範囲であるが、経済性を考慮して3-15モルが好ましい。

10 【0019】前記一般式(III)で表されるジフルオロ化合物の合成に用いることのできる弱いハロニウムイオン発生剤とは、一分子中に発生できるハロニウムイオンを一つ持つものであり、N-クロロコハク酸イミド(NCS)、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-ブロモアセトアミド(NBA)、N-ヨードコハク酸イミド(NIS)などを例示できる。使用量は一般式(II)で表されるジチオ炭酸エステル1モルに対し、3モルないし大過剰量の範囲であるが、経済性を考慮して3-5モルが好ましい。

20 【0020】前記一般式(III)で表されるジフルオロ化合物の合成において、反応は-100℃から100℃の範囲で行えるが、-78℃から80℃の範囲で行うことが、選択性、経済性の点で望ましい。

【0021】この反応においては、溶媒を使用することができる。溶媒としては反応に関与しないものならば何でも使用できるが、たとえば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ヘキサン、ベンゼン、トルエンを例示することができる。これらは単独でも用いることができるが、適宜混合溶媒としても使用できる。

【0022】本発明における前記一般式(III)で表されるトリフルオロ化合物の製造に用いることのできるフッ化物イオン源としては、フッ化水素、フッ化水素とビリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのようなアミンとの錯体をあげることができる。使用量としてはフッ素の量として3モルないし大過剰の範囲であるが、反応を速やかに完結させるためには、5-50モルの範囲が望ましい。

40 【0023】前記一般式(III)で表されるトリフルオロ化合物の製造に用いる強いハロニウム発生剤としては、一分子中に発生できるハロニウムイオンを二つ以上有するものであり、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(DBH)、1,3-ジブromo-5,5-ジフェニルヒダントイン、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントインをあげることができる。使用量は一般式(I)で表されるジフルオロ化合物1モルに対し、1モルから大過剰量の範囲で用いることができるが、経済性や副反応を抑える目的から、1-3モルが望ましい。

50 【0024】前記一般式(III)で表されるトリフル